9.

Sonder-Abdruck

aus dem

Archiv für klinische Chirurgie.

(Verlag von August Hirschwald in Berlin.)

Sonder-Abdruck
aus dem Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 99. Heft 1.

Das Blutbild bei Cachexia thyreopriva.[1]
(Myxödem. Cretinoide Zustände.)

Von

Theodor Kocher (Bern).

Als ich vor 4 Jahren Ihnen von dieser Stätte aus Mittheilung gemacht hatte über das regelmässige Vorkommen eines typischen Blutbildes bei Basedow'scher Erkrankung, erhob sich bald nachher die übliche und förderliche Kritik. Nach Untersuchung einer kleinen Anzahl von Fällen erklärten einige Autoren die Mittheilung für nicht zutreffend. Als dann von competenterer Seite und auch experimentell die Bestätigung kam, erklärte man den Fund als nicht neu, weil schon vereinzelt [zuerst von Caro[2])] ähnliche Befunde mitgetheilt waren, und jetzt sind wir in der letzten Phase des üblichen Kritikcyclus, wo erklärt wird, die Sache habe keine Bedeutung, zumal für die Praxis, da ganz ähnliche Bilder auch bei gewöhnlichen Strumen und anderen Schilddrüsenerkrankungen vorkommen.

Wir haben uns, angeregt durch die Kritik, an die Arbeit gemacht, nicht bloss bei allen neuen Fällen von Basedow unsere Schilderung zu prüfen, sondern haben die Untersuchung auf sog. „gewöhnliche" Strumafälle und ganz besonders auf Fälle von leichter und schwerer Cachexia thyreopriva ausgedehnt. Letztere kommt in Form der von uns geschilderten Varietäten[3]) in allen

1) Vorgetragen am 2. Sitzungstage des XLI. Congresses der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 11. April 1912.

2) Professor Ehrlich theilte mir mit, dass er schon vor 20 Jahren einen solchen Befund erhoben habe.

3) Nobelpreisconferenz December 1909: Die Krankheitserscheinungen bei Schilddrüsenerkrankungen geringeren Grades, und Ergebnisse der Chirurgie von Payr und Küttner: Die functionelle Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. Berlin 1911.

erdenkbaren Abstufungen vor, von blossen Wachsthumsstörungen, Fettsucht, bis zu deutlichem Myxödem und von da bis zu cretinoiden Zuständen und ausgesprochenem Cretinismus.

Ich will Ihnen heute nicht davon sprechen, dass wir bei unseren über 670 sich belaufenden operativ behandelten Basedowfällen unsere Schilderung bestätigen konnten — natürlich mit Ausnahmen, welche nur die Regel bestätigen und besonders werthvoll sind zur Aufklärung der Veränderung. Ich möchte Ihnen heute vielmehr an der Hand von Tabellen und auf Grund von Blutuntersuchungen an 155 Individuen mit Ausfallserscheinungen seitens der Schilddrüse, mindestens 500 Einzeluntersuchungen umfassend, weitere Aufschlüsse geben über Beeinflussung des Blutbildes durch Schilddrüsenerkrankungen. Die Untersuchungen sind, wie die früheren, von geübten Hämatologen gemacht, hauptsächlich von v. Steiger, eine Anzahl von dem um diese Fragen so verdienten Naegeli in Zürich, sowie von meinen Assistenten Turin, Fonio, Vogel, Frey, Lanz. Die grösste Mehrzahl der Untersuchungen mit gleichzeitiger Gerinnungsbestimmung sind von Kottmann gemacht, der uns zuerst darauf führte, auch der Gerinnung die gebührende Beachtung zu schenken. Ein kleinerer Theil letzterer ist von Vogel gemacht.

Sie sehen aus den Tafeln, dass an den mir gemachten Einwänden ein Punkt richtig ist, nämlich dass sich gewisse Basedowblutveränderungen auch bei den Fällen wiederfinden, wo wir eine verminderte Thätigkeit der Schilddrüse annehmen müssen bis zu fast völliger Aufhebung derselben. Das ist theoretisch von allergrösstem Interesse; ein grosser Irrthum dagegen ist die Schlussfolgerung, welche daraus gezogen worden ist, dass deshalb die Blutuntersuchung bei Basedow an Werth verliere. Ganz im Gegentheil, und das wünschte ich Ihnen durch die heutige Demonstration klar zu machen, die Blutprobe hat an Werth wesentlich gewonnen: Nicht nur möchte ich dieselbe nicht mehr missen, sondern ich halte dafür, dass in allen nicht schon klinisch handgreiflichen Fällen, d. h. bei leichten Graden von Basedow und Myxödem die Blutuntersuchung zur Stunde das unentbehrlichste und feinste Erkennungszeichen ist.

Wir besitzen zwar in Reid Hunt's[1]), des hochverdienten

1) Reid Hunt, Journ. of the Americ. med. assoc. Oct. 1907.

Schilddrüsenforschers, Nachweis des Schutzes von Mäusen gegen Acetonitril-Vergiftung durch Schilddrüsensaft und noch mehr durch Basedowdrüsensaft und Basedowblutserum ein werthvolles Mittel zur Bestimmung functioneller Schilddrüsenstörungen. Einer unserer früheren Assistenten, Robert, wird bald einmal darüber Mittheilung machen, dass wir die Behauptungen Reid Hunt's völlig bestätigen können. Aber abgesehen davon, dass Trendelenburg behauptet, auch das Blutserum Myxödemkranker gebe dieselbe Reaction (was wir bis jetzt nicht haben bestätigen können), ist die Probe etwas umständlich und muss man sich gehörig darauf einüben.

Eine fernere sehr schöne biologische Probe auf wirksames Schilddrüsensecret hat Fleischmann[1]) angegeben, darin bestehend, dass letzteres Atropin entgiftet. Die Probe wird in der Weise angestellt, dass man durch Muscarin eine Vagusreizung bis zum Herzstillstand erzeugt. Durch Injection des den Vagus lähmenden Atropins in $^1/_{5000}$—$^1/_{10000}$ mg-Dosen, bringt man das Herz wieder zum Schlagen. Setzt man aber wirksames Schilddrüsensecret aus Blutserum oder in Form von Presssaft zu, so wirkt das entgiftete Atropin erst in Dosen, die mit dem Gehalt des Serums (oder Saftes) an wirksamem Secret bis zu $^1/_{15}$ mg ansteigen. Auch wir können die Richtigkeit und Feinheit dieser Prüfung bestätigen. Elving aus Helsingfors hat auf unserer Klinik eine Reihe sorgfältiger Versuche unternommen, über die er ausführlich berichten wird und denen wir die Zahlen entnehmen.

Aber auch bei dieser Probe besteht eine Unklarheit bezüglich der Wirkungsweise von Serum Myxödemkranker, indem Fleischmann selber fand, dass die Schilddrüsenexcision bei Thieren die entgiftende Wirkung des Serums nicht aufhebt.

Wir können zwar dies nicht bestätigen, obschon es ja interessant genug wäre, wenn in beiden Prüfungen nach Reid Hunt und Fleischmann das Basedowblut und das Kachexieblut ähnlich wirken würden, da wir auch gewisse morphologische Blutveränderungen in beiden Fällen übereinstimmend finden. Elving fand im Fleischmann'schen Versuch das Serum typischer Fälle von Cachexia thyreopriva unwirksam.

Trotz dieser feinen Hülfsmittel möchte ich nochmals nachdrücklich betonen, dass die Beurtheilung der Schilddrüsenfunction

1) Fleischmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73.

aus dem Ergebniss der Blutuntersuchung vom praktischen Standpunkt aus ungleich einfacher und deshalb zuverlässiger ist, so sehr, dass man die Forderung aufstellen darf, es sollte keine Kropfoperation, geschweige denn eine Operation einer Basedowkranken mehr vorgenommen werden, es sei denn vorher von competenter Seite eine Blutuntersuchung ausgeführt worden, so wenig als ein zuverlässiger Chirurg zur Stunde sich zu einer Nephrektomie entschliesst, er hätte denn die functionelle Nierenprüfung gemacht[1]). Nur so erhebt man die Diagnose der Natur einer Struma auf die Höhe wissenschaftlicher Genauigkeit und schafft Klarheit über die Indicationen zu rationellem therapeutischen Vorgehen und dessen Aussichten. Wir dürfen in Zukunft die Praxis vieler Interner nicht weiterführen, es in jedem Falle von Schilddrüsenschwellung zuerst mit Medicamenten zu versuchen, wo sich oft genau bestimmen lässt, dass von vorneherein nur eine Operation helfen kann, und dass die beliebte Jodtherapie grossen Schaden anrichten wird. Wir müssen aber auch verzichten auf die jugendliche Draufloschirurgie, die an einem Tage einen Kropfkranken sieht und am nächsten Morgen den Kranken auf den Operationstisch legt.

Bevor ich Ihnen die einzelnen Tabellen erkläre, will ich Ihnen Auskunft geben über die Häufigkeit[2]) bezw. Regelmässigkeit, in welcher bei der grossen Zahl der von uns untersuchten Myxödemfälle ein dem Basedowblut ähnliches Blutbild gefunden wurde.

Ich zeige Ihnen auf Tabelle I zunächst das Blutbild der Cachexia thyreopriva in seinem Vergleich mit demjenigen bei verschiedenen Kropfformen und bei Basedow. Wir haben seiner Zeit betont, dass für Basedow 2 Veränderungen die Regel bilden: Einmal eine Herabsetzung der Zahl der polynucleären (neutrophilen) Blutzellen, meistens combinirt mit Verminderung der Gesammtzahl der weissen Blutkörperchen, die man schlechtweg als Leukopenie bezeichnet und welche hohe Grade erreichen kann. Als zweite, noch constantere Veränderung eine relative oder absolute Ver-

1) Man vergleiche bloss das Resultat der reichen Erfahrung Kümmell's auf diesem Gebiete.

2) Vereinzelte Beobachtungen sind schon früher gemacht worden, aber der Nachweis, dass der Befund die Regel ist, konnte nur an einem so grossen Material gemacht werden, wie es uns zur Verfügung steht.

mehrung der Lymphocyten, eine Hyperlymphocytosis oder einfach Lymphocytosis[1]).

Nun zeigen unsere jahrelangen Untersuchungen von Kranken mit herabgesetzter Schilddrüsenfunction, welche mit dem klinischen Bilde der Hypothyreosis behaftet sind, dass auch bei Myxödem und den anderen Formen dieser Krankheit Leukopenie in Form einer Herabsetzung des procentualen Gehalts neutrophiler Blutkörperchen und eine relative oder absolute Lymphocytose die Regel ist. Unter unseren **155** Fällen finden sich bloss **26**, welche keine Leukopenie aufweisen, also ziemlich genau $^1/_6$ der Fälle. Diese Abweichungen finden ausserdem ihre Erklärung darin, dass es sich z. Th. um complicirte Fälle handelt, solche, welche mit Psychosen, mässigem Grade von Idiotie, mit Sclerodermie, mit Mongolismus[2]) combinirt sind, speciell auch um Fälle, bei welchen schon eine Behandlung stattgefunden hat. Endlich sind einige ganz gelinde Fälle dabei in den Anfangsstadien, so dass man wohl sagen darf, dass bei reinen und ausgeprägten Fällen von thyreopriver Erkrankung neutrophile Leukopenie die Regel ist, wie bei Basedow.

Wie bei letzterem Leiden ist aber die Lymphocytose noch viel constanter. Bloss 9 Fälle machen eine Ausnahme, aber bei allen kann man sich auch hier die Abweichung erklären: Bei 4 der Patienten bestand Hypothyreose sehr gelinden Grades bezw. im Anfangsstadium; 1 Fall betraf eine vielbehandelte Patientin, welche vor mehr als 20 Jahren an Basedow gelitten hatte; bei einem jungen Manne war eine Transplantation gemacht worden (übrigens auch ein gelinder Fall); 2 Patientinnen litten an Sclerodermie; bei einer Patientin bestand eine auffällig starke Eosinophilie (16 pCt.) und bei einem der gelinden Fälle bestand ein ungewöhnlich starker Procentsatz (14 pCt.) von „Uebergangsformen".

Der Grad der absoluten Leukopenie ist in der Regel ein mässigerer als bei Basedow: Die weitaus meisten Fälle liegen zwischen 3000 und 6000, gegen 7000 des normalen Menschen, in

---

1) Man darf nicht übersehen, dass die Zahlen bezüglich der Lymphocyten gewisse Schwankungen und Unsicherheiten darbieten, da die Hämatologen uns noch keine bestimmte Auskunft über Herkunft und Zugehörigkeit der „grossen Mononucleären" und der „Uebergangsformen" zu geben vermögen.

2) Wir haben über die Beziehung von Sclerodermie und Mongolismus zu Myxödem eigene Beobachtungen zur Verfügung, die anderswo mitgetheilt werden sollen.

der Regel um 4000 und 5000 herum. Nur einmal in einem rasch progredienten Fall ist die Zahl 2000 angegeben und bei einem Kinde mit Mongolismus 1383.

Der Grad der Lymphocytose bewegt sich überwiegend zwischen 30 und 40 pCt. statt der Normalzahl von 20—25 pCt. und um die 40 pCt. herum, nur ganz ausnahmsweise geht er über 50 pCt., während wir bei Basedow eine Anzahl von Fällen über 50 und sogar über 60 pCt. registrirt haben.

Die Eosinophilie bleibt in normalen Grenzen von 2—4 und 5, nur ausnahmsweise geht sie auf 6, 7, 8, 10 und 16 pCt., und zwar erschienen gerade diese Fälle von gelinderer Art oder in Besserung begriffen.

Die Mastzellen bewegen sich zwischen **0,2** und **0,4** am häufigsten, sehr oft ist 0,3 pCt. verzeichnet. Bevor wir uns auf einen Erklärungsversuch der auffälligen Thatsache einer nahen Verwandtschaft der Blutbilder in Fällen zweifelloser Hypo- und Hyperthyreose einlassen, haben wir Rechenschaft zu geben, warum wir trotzdem daran festhalten, in der Blutuntersuchung das zur Stunde werthvollste Zeichen zu erblicken für die Entscheidung, ob in einem zweifelhaften Falle eine Hypo- oder Hyperthyreosis vorliegt.

Wie wir schon in unserer Mittheilung vor 4 Jahren über ein typisches Blutbild bei Basedow[1]) hervorgehoben haben, gehört zu einer richtigen Blutuntersuchung auch die Bestimmung der Gerinnung des Blutes, auf deren Veränderung Kottmann aufmerksam gemacht hat und deren Wichtigkeit wir bei zunehmender Erfahrung mehr und mehr schätzen lernten. Hinsichtlich Gerinnung zeigt sich glücklicher Weise ein ganz ausgeprägter Gegensatz zwischen Basedow und thyreopriver Kachexie jeden Grades. Bei Basedow ist die Gerinnung verlangsamt, je schwerer der Fall, um so mehr. Bei Kachexie ist die Gerinnung beschleunigt, in schweren Fällen in ausgesprochener Weise.

Bei Basedow ergeben sich nach den von Kottmann mit seinem (von ihm construirten) Coaguloviscosimeter angestellten Untersuchungen (ganz ebenso wie mit der Vierordt'schen Methode und mit dem von Vogel benutzten Apparat von Bürker) Schwankungen der Gerinnungszeit zwischen 18—24 Min. über die Normalzahl von 18 Min. hinaus. Bei Myxödem findet sich eine Be-

1) 37. Congress der Deutschen Gesellsch. f. Chir. 1908.

schleunigung der Gerinnung von der Normalzahl 18 bis auf 15, 14, 12 Min., in einzelnen Fällen sogar bis auf 6 Min. herab.

Dieser Befund ist so constant, dass wir aus demselben, im Verein mit der Bestimmung der Verhältnisszahlen der weissen Blutkörperchen — wenn nicht andere complicirende pathologische Factoren störend mitwirken — mit Sicherheit auf Hyper- oder auf Hypothyreose schliessen können. Wie überaus werthvoll das ist bei Behandlung von Schilddrüsenkrankheiten für den Internen nicht minder als für den Chirurgen, möchte ich Ihnen gleich an einer Anzahl ausgewählter Bilder vor Augen führen.

Ich habe in zahlreichen Vorträgen, welche ich in den letzten Jahren an verschiedenen Orten zu halten berufen war, niemals versäumt, darauf hinzuweisen, dass wir in den Schilddrüsenextracten ein kräftiges und zuverlässiges Mittel haben, ebensowohl um thyreoprive Erkrankungen (wie das Myxödem) zu bessern und zu heilen, als um thyreotoxische Krankheitszustände (wie den Basedow) zu verschlimmern oder gar künstlich hervorzurufen.

Die gewaltigen Vortheile der besten aller Organtherapien, nämlich der Schilddrüsenbehandlung, für Myxödem und verwandte Zustände macht sich trotzdem nur eine kleine Anzahl Aerzte zu Nutzen, die grosse Mehrzahl nicht entfernt in dem Maasse, wie es das Wohl ihrer Kranken erfordert. Ich sehe immerwährend Kranke, welche Monate und Jahre lang als Anämische mit Arsen- und Eisenpräparaten in allen Darbietungen der Pharmakopoe ohne Nutzen behandelt werden, welche Monate lang in Sanatorien sich aufhalten behufs aller erdenklicher Stärkungscuren, ohne zur Heilung zu gelangen, einfach weil alle angewandten Mittel fehlendes Thyreoidalsecret nicht ersetzen können. Hier muss eine Therapia magna im Sinne Ehrlich's eingreifen, eine specifische Behandlung unter Berücksichtigung der eigentlichen Ursache. Das Mittel dazu sind die Schilddrüsenpräparate.

Umgekehrt lässt man viel zu oft die Zeit zu wirksamer Therapie vorbeigehen, indem man Patienten mit anfänglich gelindem und atypischem Basedow als nervös oder herzkrank mit allen möglichen Pharmaca behandelt, mit Nervinis, vorab Brompräparaten und mit Herzmitteln, wie Digitalis und Strophantin voran, mit Kohlensäurebädern und stärkenden Kuren: denn alle diese Mittel helfen wenig oder nichts, um der fortschreitenden Intoxication durch Schilddrüsensecret Halt zu gebieten. Direct bedenk-

lich vollends erscheint es, dass man fortfährt, Zustände von Hyperthyreosis zu verschlimmern und hervorzurufen durch Medicamente, die absolut contraindicirt sind, weil sie die Schilddrüsenthätigkeit anregen und steigern. Dazu gehören die Schildrüsenpräparate und die üblichen starken Joddosen. Und warum das Alles? Weil man die Methoden nicht kennt und nicht benutzt, um die genannten Krankheitszustände rechtzeitig und sicher zu diagnosticiren, namentlich um die wenig ausgeprägten Formen von Hypo- und Hyperthyreosis von einander zu unterscheiden.

Mögen diejenigen Aerzte, die nur in der „internen“ Medicin die Alma mater der medicinischen Wissenschaft anerkennen wollen, in der Chirurgie dagegen bloss eine technische „Specialität“ zu sehen vermögen[1]), die interne Therapie des Myxödems sich zu eigen machen, wo so vorzügliche Resultate zu zeitigen sind, aber bis zu der Stunde, wo das Medicament zu rascher und sicherer Beschränkung der Schilddrüsenthätigkeit gefunden sein wird, unbedingt dem Chirurgen bei Basedow und Hyperthyreosis den Vortritt lassen, da hier zur Stunde nur die Frühoperation sichern und vollen Erfolg gewähren kann.

Lassen Sie mich Ihnen nun an der Hand einiger unserer Tabellen Sie auf den zweiten Hauptpunkt unserer heutigen Demonstration aufmerksam machen, darauf nämlich, wie leicht man das Blutbild bei schilddrüsenkranken Menschen günstig und ungünstig beeinflussen kann. Wir dürfen mit Bestimmtheit sagen, dass parallel mit Normalisirung des Blutbildes, wie sie durch Jodothyrin und Thyreoidin herbeigeführt wird, eine entsprechende Besserung der subjectiven und objectiven Symptome Hand in Hand geht, woraus die practische Wichtigkeit der Controle des Blutbildes zur Genüge hervorgeht.

Zunächst weise ich Sie hin auf Tafel I, wo die Vergleichsobjecte zusammengestellt sind, nämlich das Verhalten des Blutes bei Menschen mit Kröpfen, welche die normale Schilddrüsenfunction nicht gestört haben, dann das Blutbild bei Kröpfen, welche das Organ so verändern, dass die Function Schaden leidet, endlich bei Basedow, wo in ausgesprochenen Fällen die functionelle Störung im Vordergrund steht.

1) Dieser Standpunkt kommt in einem vor Kurzem erschienenen Aufsatz eines Internen in einem der Schweizer medicinischen Blätter unverblümt zum Ausdruck.

Die Basedowfälle zeigen Ihnen die bedeutende Ausprägung der Leukopenie mit Veränderung der Polynucleären, daneben die starke Lymphocytose, endlich die erhebliche Verlängerung der Gerinnungszeit. Wir haben bei einer Anzahl auch klinisch zweifelloser Basedowfälle den Einfluss der operativen Therapie in Form von Excisionen auf das Blutbild hinzugefügt und zwar nach verschieden langer Zeit.

Sie sehen, wie das Blutbild, welches in unmittelbarem Anschluss an die Operation plötzlich zur Norm umschlägt, um nach kurzer Zeit im Gegentheil sich oft genug noch zu verschlimmern, allmählich zu bleibender Besserung sich wendet und nach Monaten oder $1^1/_2$—$2^1/_2$ Jahren zur Norm zurückgekehrt ist, ganz parallel mit zunehmender Besserung der Patienten bis zu völliger Herstellung.

Einer Besprechung bedürfen bloss die bei sogen. „gewöhnlichen" Strumen notirten Zahlen. Es ist das ein Hauptgrund gewesen für die Gegner einer maassgebenden Bedeutung des Blutbildes bei Basedow, dass man auch bei der Colloidstruma ganz ähnliche Verschiebungen in den Verhältnisszahlen der weissen Blutkörperchen finde. Wenn wir heute den Nachweis führen, dass letztere auch bei thyreopriven Erkrankungen in der Regel nach derselben Richtung Abweichungen zeigen, so wird man sich kaum verwundern, dass bei Struma Aehnliches zu Tage tritt. Verwundern muss man sich eher darüber, dass man nicht von vorneherein dieses Resultat erwartet hat.

Bei jeder strumösen Erkrankung ist a priori in dem Maasse ein Einfluss auf das Blutbild vorauszusetzen, als functionell leistungsfähiges Parenchym durch krankhafte Veränderung ausgeschaltet wird oder aber im Gegentheil compensatorisch zuwächst. In Uebereinstimmung damit sehen wir bei dem wiedergegebenen Falle von diffus colloider Veränderung die Zeichen der Hypothyreose sich ausprägen, während bei Knotenstruma das Blutbild normal bleibt. Das ist leicht erklärlich[1]).

Bei Knotenstruma finden wir die Colloid- oder Adenom-

1) Werelius in Chicago hat aus einer sehr ausgedehnten Untersuchungsreihe an 100 kropfigen Hunden in Chicago den Beweis geleistet, welcher mit unseren Beobachtungen am Menschen übereinstimmt, dass die meisten Kropfhunde keine Aenderung ihres Befindens und Blutbildes darbieten: dass aber, wenn Störungen da sind, es diejenigen der Hypothyreose sind. Pathology of Thyroid, Surg. etc. Chicago. Aug. 1910.

knoten eingelagert und umgeben von normalem Schilddrüsengewebe. So lange dasselbe wohl erhalten ist, hält es trotz der Struma die Function voll im Gang. Leute mit derartigen Kröpfen sind trotz erheblicher Schwellung oft gesünder und leistungsfähiger als normale Menschen. Denn es ist nicht selten, dass das normale Zwischengewebe compensatorisch hyperplasirt.

Es kann aber auch bei knotigem Colloidkropf Hyperthyreose entstehen. Diese steigert sich zu ausgesprochenem Basedowbild, wenn die gesunden Drüsenantheile zu energisch „activirt“ werden, wie wir für die von uns speciell als Jodbasedow bezeichnete Form bewiesen haben.

Aber auch wo es nicht zu ausgesprochenem Basedow kommt, weist zumal bei vielbehandelten Strumen die hämatologische Untersuchung öfter eine Hyperthyreose nach. Aehnliches findet man — auch hier oft unter Jodeinfluss — bei Einlagerung maligner Strumaknoten, weil hier von Seite der Aerzte ganz besonders energisch dem stetigen Wachsthum mit kräftiger Joddarreichung entgegen getreten wird.

Später dagegen tritt bei stärker entwickelten Kropfknoten und malignen Strumen durch den Druckschwund, welchen das umgebende normale Parenchym erleidet, eine Herabsetzung der Function ein mit Erscheinungen leichterer oder stärkerer Hypothyreose, und zwar dem späteren Alter der Kropfinhaber gemäss hauptsächlich in Form des Myxödems. Wir haben schon 1909 in unserem in Stockholm gehaltenen Vortrag uns dafür bemüht, zu zeigen, dass die genannten wesentlichen Verschiedenheiten klinisch scheinbar ganz gleicher Kröpfe nur durch Prüfung der Functionstüchtigkeit des Organs sich feststellen lassen. Nur mit derselben ist es möglich bei der Behandlung zu individualisieren: Bei Hyperthyreose dürfen wir ohne Bedenken zur sauberen Excision kranker Drüsenabschnitte schreiten unter Ligatur der Gefässe; bei Hypothyreose dagegen müssen wir uns mit Enucleationen und Resectionen begnügen, können auch gelegentlich mit blosser Verlagerung uns helfen, sobald wir mechanischen Druck auf Trachea und andere Organe aufzuheben haben. Ganz besonders haben wir bei Hypothyreose uns zu hüten (das ist ein Punkt, der bei Enucleation und Resection viel zu wenig beachtet wird) die zuführenden Gefässe im Hauptstamm zu unterbinden. Aber nicht weniger ist für die Entscheidung, ob ein Kropf mit Jod zu be-

handeln ist oder nicht, das Blutbild maassgebend, und ist dessen wiederholte Nachprüfung nothwendig. Es ist mir kein Zweifel, dass die Zähigkeit, mit welcher sonst sehr tüchtige Aerzte an der Jodtherapie auch bei Basedow festhalten, darauf zurückzuführen ist, dass mangels richtiger Controle Verwechslungen von Hyper- mit Hypothyreose mit unterlaufen. Bei letzterer sieht man die schönen Erfolge, bei ersterer haben Patienten und der zu spät angerufene Chirurg den Schaden zu tragen.

Wenn ich Sie nun auf die weiteren Tabellen (II, III, IV) verweise, welche das Blutbild bei Cachexia thyreopriva als Gegenstand der heutigen Auseinandersetzung beleuchten sollen, so liegt ihr Hauptinteresse darin, dass bei der Mehrzahl der auf denselben vertretenen Fälle eine ganze Anzahl von Blutuntersuchungen bei ein und demselben Individuum wiedergegeben ist, Ihnen nun zu zeigen, wie wirksam man das Blutbild durch geeignete Therapie beeinflussen kann.

Sie werden sich überzeugen, dass eine solche Genauigkeit und Feinheit der Beeinflussung pathologischer Zustände durch Medicamente, besser gesagt, durch eine physiologische Therapie kaum auf einem anderen Gebiet erreicht ist. Wenn E. Abderhalden[1]) in Aussicht stellt, dass wir mit der Aufklärung des Wesens der Fermente diese als Reagentien werden kennen und schätzen lernen auf die Structur von Zellsubstraten von einer Feinheit wie nie zuvor, so besitzen wir in dem (wohl auch fermentativ wirkenden) Schilddrüsensaft schon jetzt ein Reagens ersten Ranges auf den Zustand resp. die Leistungsfähigkeit des secernirenden Schilddrüsenparenchyms.

Wenn wir zunächst den Einfluss verfolgen, welchen Schilddrüsenpräparate auf das Blutbild [und damit übereinstimmend (s. oben) auf das ganze Krankheitsbild] ausüben, so begegnen wir einer überaus wichtigen Thatsache, nämlich dem Nachweis, dass bei Myxödemkranken durch die Verabfolgung von Schilddrüsenpräparaten das Blut normalisirt wird. Die Leukopenie bessert sich, indem die Zahl der Neutrophilen, welche herabgesetzt war, zunimmt, die Lymphocyten dagegen, deren Procentsatz vermehrt ist, an Zahl abnehmen. Es sei bemerkt, dass das

1) Neuere Anschauungen über den Bau und den Stoffwechsel der Zelle. Berlin 1911. — Schweiz. Naturforscherversammlung Solothurn. Aug. 1911.

Vorkommen von absoluter oder nur relativer Vermehrung der Lymphocyten davon beeinflusst ist, ob stärkere oder schwächere Leukopenie in toto vorhanden ist oder auch gar keine. Bei starker absoluter Leukopenie ist oft auch die absolute Lymphocytenzahl unter der normalen.

Ganz anders bei Basedow und gelinderen Graden von Hyperthyreose. Hier verstärkt sich das pathologische Blutbild nach beiden Richtungen[1]), indem die Leukopenie zunimmt ebenso die Lymphocytose. Und zugleich verschlechtert sich das Befinden. Wir möchten uns freilich da mit einer gewissen Zurückhaltung ausdrücken. Da wir die Schilddrüsenpräparate bei Basedow für schädlich halten, so glauben wir uns nicht berechtigt, dieselben den Kranken zu verabfolgen; denn nur zu oft sehen wir als Folge missbräuchlicher vorgängiger Behandlung mit Thyreoidin — oft schon nach kurzem Gebrauch — sehr lange dauernde schädliche Wirkungen. Wir entnehmen deshalb unsere Aufschlüsse über zu energische Einwirkung von Schilddrüsenstoffen und Jodpräparaten hauptsächlich den Beobachtungen bei Behandlung von thyreopriven Zuständen.

Sie sehen aus den Tafeln, dass bei den Letzteren sich (oft auf ganz kleine Dosen hin) rasch in 8 Tagen bis wenigen Wochen eine Normalisirung des Blutbildes vollzieht, dass aber ebenso unfehlbar bei Steigerung der Dose über das Bedürfnis hinaus ein Umschlag erfolgt und das Blutbild den Charakter des Basedowblutes annimmt. Setzt man sofort die Medication aus oder verringert die Dose auf das entsprechende Maass, so tritt neuerdings eine Wendung nach entgegengesetzter Seite, eine Annäherung an die normalen Verhältnisse ein.

Der Einfluss der Schildrüsentherapie zeigt sich nicht nur auf die polynucleären Leukocyten und Lymphocyten, sondern ebenso sicher und genau erfolgt auch die Einwirkung auf die Gerinnung, deren Verhalten massgebend für die Diagnose und für die Bestimmung der Behandlung ist. Wir erkennen die Besserung des thyreopriven Zustandes an der stetig fortschreitenden Zunahme der Gerinnungszeit von 12, 14 zu 15, 17 Min. und schliesslich dem Normalen entsprechende 18 Min. Aber wenn wir jetzt noch mit Jodothyrin oder Thyreoidin fortfahren oder die Dosis steigern, so

1) Schon Turin hat dazu aus unser Klinik Belege beigebracht (s. dessen Dissertation. Bern 1910).

wird auch die Gerinnung über die normale Zeit hinaus verzögert, während die neutrophilen Leukocyten wieder ab- und die Lymphocyten wieder zunehmen, d. h. wir bekommen das Verhältniss, welches dem Basedow-Leiden eigenthümlich ist.

Allerdings geht die Aenderung der Gerinnung zeitlich nicht völlig parallel der Aenderung der Leukocytenverhältnisse. Nicht nur kann das eine rascher erfolgen als das andere, sondern es kann auch die Normalisirung der Leukocytenzahlen schon erfolgt, ja überschritten sein, wenn die Gerinnung noch nicht beim Normalpunkt angelangt ist. Das Eine ist von Anderen nicht abhängig, wie man a priori glauben könnte; dafür zeugt schon der Umstand, dass bei übereinstimmendem Blutbild sich bei Myxödem und Basedow die Gerinnung völlig entgegengesetzt verhält.

Fonio[1]), welcher auf unserer Klinik eine Arbeit mit sehr interessanten Resultaten gemacht hat über Einfluss von Basedow-Struma etc. auf Stickstoffwechsel und Blutbild von Myödem, erwähnt die Blutbefunde von J. Bence und K. Engel[2]), welche bei Myxödem die Lymphocyten auf 36—56 pCt. vermehrt fanden, mit gleichzeitiger Vermehrung der Eosinophilen auf 4—15 pCt., während die polynukleären Leukocyten auf 58—37 pCt. herabgemindert waren, aber ohne wesentliche Verminderung der Leukocytenzahl in toto, Mendel fand bei Myxödem 58 pCt. Polynucleäre und 35 pCt. Lymphocyten, Leichtenstern ähnlich bei einem operativen Myxödem, Formanek und Hascovec fanden Zunahme der Leukocyten, Esser[3]) fand neben Vermehrung der Leukocyten, speciell der mononucleären noch undifferencirte mononucleäre Knochenmarkzellen.

Esser kam schon zu dem Funde, dass nach Schilddrüsenbehandlung das Blutbild des Myxödems dem Normalen beim Kinde sich nähert und völlig normalisirt wird beim Erwachsenen. Fonio hat nicht nur diese Thatsache bestätigt bei 2 Patienten unserer Klinik, sondern ist auch zu dem interessanten Ergebniss gelangt, dass nicht bloss Jodothyrin und Thyreoidin, sondern auch Pulver nach A. Kocher's Angaben aus Basedowdrüsen und Colloidstrumen hergestellt, vorausgesetzt, dass diese jodhaltig sind, dieselbe normalisierende Wirkung entfalteten und dass der Grad

1) Grenzgebiete d. Med. u. Chir. Bd. 24. 1911.
2) Vergl. die Literaturangaben: Fonio's Arbeit.
3) Esser. Arch. f. klin. Med. 1907.

der Besserung dem Jodgehalte des Präparates parallel geht.

Ganz besonders wirksam zeigte sich bei einem Falle unserer Klinik nach Lanz' Untersuchung das auf Rath von A. Kocher benutzte Jodthyreoglobulin Oswald's. Nach Verabfolgung von 0,5 2 mal täglich 5 Tage lang, stieg die Zahl der Neutrophilen von 40 pCt. auf 69 pCt. und sank entsprechend die Lymphocytenzahl von 54 pCt. auf 23 pCt. 3 Wochen später war aber das ursprüngliche Verhältniss wieder vorhanden, ja noch stärker ausgeprägt (mit 3 pCt. Neutrophilen auf 63 pCt. Lymphocyten).

Diese Funde mussten den Anstoss geben, auch die Wirkung von Jodpräparaten in anderer als der Bindung an Thyreoideaeiweissstoffe zu prüfen. Der Aufgabe unterzogen sich auf unserer Klinik die Herren Frey und Vogel. Ihre Versuche sind noch nicht abgeschlossen. Wir begnügen uns deshalb mit folgenden Andeutungen. Frey fand: Auch reines Jod wirkt bei Myxödem in gleichem Sinne auf das Blutbild, wie das Jodothyrin, allerdings graduell verschieden, auf die gleiche Dosis von Jod berechnet. Wie bei den Schilddrüsenpräparaten tritt eine Normalisirung des Blutbildes ein, d. h. die Zahl der Neutrophilen steigt erheblich, um 11,8 und 12 pCt., die Zahl der Lymphocyten sinkt um 14 und 15,8 pCt.

Allerdings ist die Wirkung des Jodothyrins erheblich stärker und nachhaltiger bei gleichem Jodgehalt. Die Steigerung der Neutrophilen beträgt bei Jodothyrin 29 und 14 pCt., die Abnahme der Lymphocyten 24 und 12 pCt. (Die stärkere Zahl betrifft das jüngere Individuum, wo das pathologische Blutbild viel ausgeprägter war.)

Nach Aussetzen der Mittel stellt sich wieder ein Rückgang ein nach der pathologischen Seite.

Jodfreie Schilddrüsenpräparate sind auf das Blutbild unwirksam. Vogel konnte Folgendes feststellen: In 4 Fällen, deren Notizen er mir zur Verfügung stellte, ging nach Gebrauch von Jodostarin (Roche) die Zahl der Neutrophilen von 50 pCt., 32 pCt., 36 pCt., 59 pCt. auf 67 pCt., 50 pCt., 43 pCt., 73 pCt. herauf, die Zahl der Lymphocyten dagegen von 40, 58, 56 und 30 pCt. auf 21, 38, 45, 18 pCt. herunter — also ganz analoge Wirkungen wie bei Jodothyrin. Ein capitaler Unterschied besteht aber zwischen der Jodothyrin- und blossen Jodwirkung nach

den sorgfältigen Untersuchungen von Fonio und Frey darin, dass — wie wir aus den früheren Untersuchungen competenter Autoren[1]) wissen — durch Schilddrüsenpräparate gesteigerter Stoffwechsel mit vermehrter Stickstoff- und Phosphorausscheidung herbeigeführt wird, während Jod in dieser Richtung unwirksam oder kaum wirksam ist. Roos erklärt, dass Jodkali das Myxödem gar nicht beeinflusse. Aber auch Schilddrüsensubstanz, wie schon Roos und Magnus-Levy fanden, ist unwirksam für den Stickstoffwechsel, sobald sie jodfrei ist. Fonio konnte das bestätigen und feststellen, dass die genannte Wirkung der Schilddrüsenpräparate dem Gehalte an Jod parallel geht, so dass selbst Basedowstrumapräparate keine Wirkung in der Richtung des Stoffwechsels ausüben, wenn sie jodfrei sind. Reid Hunt fand für seine Entgiftung auch eine geringe Wirksamkeit bei jodfreier Schilddrüse. Das ist besonders interessant, wenn wir es den Anschauungen entgegenstellen, welche Rogers[2]) über die Schädlichkeit des Nucleoproteids der Schilddrüse als basedowgenes Agens im Gegensatz zum Thyreoglobulin entwickelt hat.

Bei Vergleich der Einflüsse von Jod, Jodkalium, Jodothyrin hat Frey bei seinen Stoffwechsel- und Blutuntersuchungen auf unserer Klinik Folgendes gefunden an 2 genau studirten Myxödemkranken:

1. **Jod** als solches übt auf den Stoffwechsel, Körpergewicht, Temperatur und Puls keinen Einfluss aus. Benutzt wurde reines Jod in einmaliger Dosis von 0,0007 bis 0,0015. Dasselbe ist der Fall bei Jodkalium in einmaliger Dosis von 1 bis 2 g. Bloss die Diurese steigt etwas an bei letzterer stärkerer Dose, man findet eine Andeutung von Stickstoffausscheidungsvermehrung und Abnahme des Körpergewichts.

2. **Jodothyrin** dagegen in einmaliger Dosis von 1 g, also nicht mehr als 0,0007 Jod enthaltend wie bei den negativen Versuchen mit reinem Jod übt einen kräftigen Einfluss aus, steigert sehr stark Stickstoffausscheidung, Diurese, vermindert stark das Körpergewicht, steigert Puls und Temperatur. Nach einiger Dauer der Jodothyrinverabreichung nimmt die Wirkung etwas ab (Gewöhnung!). Doch ist die Wirkung auch bei einer einmaligen Dosis eine nachhaltige.

Die Ausscheidung der Phosphate ist vermehrt.

1) Vgl. die Literatur bei Fonio, loc. cit.
2) Rogers. Annals of Surgery. Dec. 1909.

Um bei thyreopriven Zuständen eine wirkliche Besserung des Krankheitszustandes herbeizuführen, ist offenbar der Einfluss auf den Stoffwechsel wesentlich. So bestimmt wir versichern konnten, dass mit der Besserung des Blutbildes durch die Schilddrüsenpräparate ein entsprechender Rückgang der krankhaften Symptome bei Myxödem Hand in Hand geht, so wenig hat in den wenigen Fällen, wo wir mit Jod allein diese Versuche machten, sich eine Besserung des Zustandes erzielen lassen (trotz Beeinflussung des Blutbildes). Die Patienten empfanden sofort die Verschlechterung gegenüber der Periode der Jodothyrinbehandlung.

3. Wenn in Fonio's Versuchen die Wirkung der Präparate mit steigendem Jodgehalt zunimmt, so kann dies auch nach Frey bloss in dem Sinne verstanden werden, dass das Mehr von Jod in Form von Jodeiweiss an Schilddrüsensubstanz organisch gebunden wirksam ist.

Zu Gunsten dieser Auffassung sei daran erinnert, dass Reid Hunt eine sehr schöne Experimentalreihe veröffentlicht hat, um darzuthun, wie ausserordentlich verschieden Jod in verschiedener Bindung wirkt. Dass das Thyreoglobulin mit verschieden grossen Quantitäten Jod sich verbinden kann, hat Oswald nachgewiesen, ebenso darzuthun gesucht, dass in dieser Combination das Thyreoglobulin die physiologisch wirksame Substanz darstelle. Ob dasselbe die ausschliesslich wirksame Substanz sei, ist eine Frage, die Albert Kocher auf Grund seiner zum Theil gemeinsam mit Prof. Bürgi gemachten sehr ausgedehnten chemischen Untersuchungen schon früher vor dieser Versammlung besprochen hat. Er hat zuerst den Beweis geleistet, dass nicht alles in der Schilddrüse aufgestapelte Jod an das Thyreoglobulin gebunden ist, wenigstens nicht bei pathologisch veränderten Schilddrüsen.

Wenn wir feststellen konnten, dass sowohl durch Jod[1]) als durch die Schilddrüsenmedication Veränderungen zum Besseren im Blutbild des Myxödems und zum Schlimmeren bei Basedow herbeigeführt wird, so könnte man geneigt sein, den Jodmangel bei Myxödem oder Jodvergiftung bei Basedow als das Wesen der Krankheit aufzufassen, wie letzteres in neuester Zeit Klose[2]) zu

1) Ich möchte ausdrücklich betonen, dass wir die Angaben bezüglich Jodwirkung nur mit Vorbehalt machen, da wir noch weitere Studien an der Hand haben und grössere Erfahrungen sammeln wollen.

2) Vergl. Klose, Die Basedow'sche Krankheit. Bruns' Beitr. zur klin. Chirurgie. 1912.

thun geneigt ist. Reid Hunt hat aber, wie erwähnt, bewiesen, dass Jod in der Verbindung mit dem Schilddrüseneiweiss (an seinen Acetonitril entgiftenden Eigenschaften geprüft) bis zu 10 000 Mal wirksamer sein kann, als in anorganischer Verbindung mit Kalium[1]). Auch für die Aenderung der Gerinnung dürfte man an reine Jodwirkung denken. Nach Mayesima[2]) (Klinik von Ito, Tokio) vermindert Jodkalium die Viscosität des Blutes und verlängert die Gerinnungszeit. Schilddrüsensubstanz ohne Jodgehalt hat die Wirkung nicht.

Jod kann, wie wir bei Behandlung Myxödemkranker mit Jodkalium gefunden haben, die Gerinnungsverzögerung über die normale Grenze nach der Seite des Basedowblutbildes ausschlagen lassen. Bei starker Steigerung und Cumulirung der Dosen verzeichnete von Salis und Vogel auf unserer Klinik Schnupfen, Durchfall, Tachycardie und Herzklopfen, aber die Symptome gingen mit Weglassen der Jodmedication mehr oder weniger rasch zurück. Wir haben mit reinem Jod in Fällen von Schilddrüsenatrophie oder -Aplasie oder operativem Mangel kein typisches Krankheitsbild erhalten, das wir als Basedow hinstellen dürften.

Bardenhewer[3]) konnte mit Injectionen von anorganischem Jod ebenfalls kein Basedowblutbild erzeugen, wie dies Klose gelungen ist. Und gerade der Einwand von Klose, dessen Arbeit grosses Interesse beansprucht, dass Bardenhewer nicht disponirte Hunde benutzt habe, scheint mir gegen die Auffassung Klose's zu sprechen, dass der Basedow nichts als eine acute Jodvergiftung sei. Wenn es disponirter Thiere wie disponirter Menschen bedarf, um bei rascher und starker Jodzufuhr Basedow zu bekommen (wie wir ihn in Form des Jodbasedow[4]) beim Menschen beschrieben haben), so bedarf es eben einer Schilddrüse, um das Jod in eine Eiweissverbindung zu verwandeln, welche erst als solche das „Basedowgift" darstellt in Folge der von Reid Hunt bewiesenen, gewaltig gesteigerten Wirksamkeit.

Klose hat allerdings in seiner neuesten grossen Arbeit selber die Basedowvergiftung auf ein „falsch maskirtes" Jod zurückgeführt („Basedowjodin"), weil die Schilddrüse zu ihrer Arbeit insufficient

1) Hunt und Seidele, Journ. of Pharmacol. Boston 1910.
2) Grenzgebiete. 1912. Bd. 24.
3) Arch. f. klin. Chir. Bd. 97.
4) Arch. f. klin. Chir. 1910. Bd. 92.

geworden und nicht mehr fähig sei, das mit der Nahrung eingeführte Jod in Thyreoglobulin zu verwandeln. Sie „speichere“ das Jod in falsch maskirtem Zustand und gebe dasselbe als solches in den Körper ab.

Durch diese Auffassung nähert sich Klose völlig der v. Cyon-schen Anschauung, dass das nicht gebundene Jod den Schaden darstelle, wobei v. Cyon durch die Bindung mit Eiweiss im Jodothyrin eine Entgiftung stattfinden lässt, während, wenn ich recht verstehe, Klose dieselbe in der Herstellung des Jodthyreoglobulins erblickt, mehr im Sinne Blum's. Jodothyrin ist nach v. Cyon ein physiologisch nützlicher Körper. Auch darin nähert sich Klose völlig der Anschauung von v. Cyon, welcher sich Minnich und Oswald anschliessen, dass ebensowohl das Myxödem, wie der Basedow aus dem Dysthyreoidismus im Sinne einer Hypothyreose zu erklären sei. Klose sagt: Ist die Maskirung des Jod eine ungenügende oder ist sie aufgehoben, so treten Ausfallserscheinungen auf. Bei Myxödem sowohl als Basedow ist die kranke Schilddrüse demgemäss insufficient, d. h. nicht fähig, das Jod in richtiger Weise zu verarbeiten.

Marine und Lenhart, denen wir sehr eingehende und wichtige Untersuchungen verdanken, vertreten ebenfalls die Anschauung, dass bei den beiden klinisch so entgegengesetzten Krankheitsbildern des Myxödem und Basedow Jodmangel eine Rolle spiele. Klose meint, dass bei Caxechia thyreopriva das Jod zu rasch durch die Nieren abgehe, nähert sich aber der älteren und der von uns vertretenen Auffassung durch die Annahme, dass die Armuth bezw. der Mangel an Thyreoglobulin die Ausfallssymptome erkläre.

Für den Basedow entfernt sich Klose principiell von der Anschauung von Marine, welcher auch hier Jodmangel findet, indem Klose ein Zuviel von Jod die Hauptrolle spielen lässt. Von A. Kocher's und meiner Meinung, welche wir seit Jahren in unseren Publicationen vertreten haben, weicht er darin ab, dass seine abnorme Jodverbindung nach Abgabe von der Schilddrüse in das Blut („falsch maskiertes Jod“) das Jod leichter und an unrichtiger Stelle abgebe und dadurch eine ganz besonders schwere Form von acutem Jodismus herbeiführe.

Wir dagegen vertreten nach den in dieser Abhandlung niedergelegten Belegen die Anschauung, dass die bisherigen Thatsachen

dafür sprechen, dass eine jodirte Schilddrüseneiweissverbindung, welche man auch aus normalen Schilddrüsen extrahiren kann, die Basedowsymptome herbeiführe bei übermässiger Wirkung. Diese wird veranlasst entweder durch Ueberproduction (z. Th. unter nervösen oder chemonervösen Einflüssen), vielleicht mit einer zu Incontinenz führenden Veränderung im Sinne der von mir als Schilddrüsendiarrhoe bezeichneten Störung, oder durch starke Steigerung des Jodgehaltes des secernirten Schilddrüseneiweisses. Wie ersichtlich, ist auch in unserer Theorie der Jodgehalt das Maass für die pathogene Wirkung, aber nur in dieser Verbindung kommt sie als „Basedowgift" zur Geltung[1]).

Man möge selber urtheilen, ob die heute an dieser Stelle in Anlehnung an die Befunde bei Myxödem und Basedow beigebrachten Thatsachen und namentlich die Nachweise über die Art der Beeinflussung des Blutbildes und Stoffwechsels als Stütze für die bislang gültige Theorie der Hypo- und Hyperthyreosis bei den beiden erwähnten Krankheiten dienen können.

Wir können mit den aus der Schilddrüse bisher hergestellten Extracten, besonders mit Thyreoidin und dem Baumann'schen Jodothyrin, aber auch mit Jodthyreoglobulin das Blutbild normalisiren und den Krankheitszustand bessern bei Myxödem und mit denselben Mitteln das Blutbild und die krankhaften Symptome bei Basedow verschlimmern, bezw. Symptome hervorrufen, die mit dem Krankheitsbilde des Basedow (und der Hyperthyreose überhaupt) übereinstimmen.

Wir können mit anderen Jodpräparaten, wie mit anorganischem Jod zwar das Blutbild ebenfalls beeinflussen[2]), aber wir können mit Präparaten von demselben Jodgehalt wie in dem Jodothyrin die maassgebenden Stoffwechselveränderungen (welche schon Magnus-Levy u. A. beschrieben hat und Fonio und Frey auf unserer Klinik bestätigen und weiter ausführen konnten) nicht herbeiführen; weder liess sich das Myxödem heilen, wie durch Jodothyrin, noch liess sich ein mit Basedow identisches, progressives Krankheitsbild bei Schilddrüsenmangel hervorrufen. Dieses gelingt nur bei Verabfolgung starker Jodothyrindosen[3]).

1) A. Kocher hat seinen Standpunkt in seinen letzten Abhandlungen genauer präcisirt.

2) Wir sind mit der Abklärung der reinen Jodwirkung zur Zeit noch beschäftigt.

3) Deshalb vertragen Cretinen ziemlich bedeutende Joddosen gut, aber

Umgekehrt haben wir für den Jodbasedow den Beweis geleistet, dass auch bei Kropf schwere und typische, d. h. progressive Störungen zu Stande kommen durch starke Zufuhr anorganischer Jodpräparate, weil diese in der Schilddrüse in die im Uebermaass schädlichen Jodeiweissverbindungen übergeführt werden.

Wie kommt man da um die Schlussfolgerung herum, dass specifische Producte der normalen Schilddrüsenthätigkeit ebenso unentbehrlich sind für den normalen Ablauf der Entwickelungs- und Ernährungsvorgänge im Körper, wie sie nachtheilig werden können, wenn sie im Uebermaass in die Circulation gebracht werden?

Ob eine einzige Jodeiweissverbindung der Schilddrüse bei allen Basedowformen im Spiele ist und welche, muss noch durch weitergehende Untersuchungen festgelegt werden.

Man stösst sich stets von Neuem an der Thatsache, dass ein einmaliges psychisches Trauma (intensiver Schreck, Schmerz, Zorn) im Stande sein soll, eine dauernde Störung der Schilddrüsenfunction herbeizuführen. Auch dass eine kurzdauernde Jodzufuhr von 1—2 Wochen im Stande sein soll, ein progressives Leiden herbeizuführen, will man nicht recht begreifen. Eher giebt man zu, dass eine acute infectiöse Erkrankung im Sinne von de Quervain's acuter Thyreoiditis, bleibende Veränderung nach sich zu ziehen vermag, obschon es uns a priori eigentlich gerade am wenigsten verständlich vorkommt, dass eine acut entzündliche Schädigung des Schilddrüsenparenchyms dauernd eine Hyperactivität herbeiführen soll[1]).

Die neuere Zeit ergiebt uns aber in der Ausbildung der Lehre von der Anaphylaxie sehr erwünschten Aufschluss über die dabei wirksamen Factoren. Wolfsohn[2]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass die Erscheinungen der Anaphylaxie auf die Basedowsche Krankheit Anwendung finden. Die von der Schilddrüse abgegebenen Secretionsstoffe gelangen direct in das Blut. Im Gegensatz zu den durch die Verdauungsorgane aufgenommenen Eiweissstoffen, welche vor ihrer Resorption assimilirt werden, bezw. den für den Körper nothwendigen Abbau erfahren, um für dessen

---

bei übermässigen Dosen Thyreoidin treten, wie Scholz fand (vergl. E. Bircher, Ergebnisse d. allgem. Path. 15. Jahrg. 1911) „beängstigende" Zustände mit Gewichtsabnahme etc. auf.

1) Wir haben eine Erklärung im Sinne reactiver Vorgänge schon in früheren Arbeiten geboten.

2) Centralbl. f. Chir. Juli 1910 u. Deutsche med. Wochenschr. Febr. 1911.

specielle Bedürfnisse wieder neu aufgebaut zu werden, geben die parenteral zugeführten Eiweissstoffe Anlass zu Ueberempfindlichkeit gegen wiederholte Zufuhr, weil die parenterale Verdauung bei dem Abbau des Eiweisses Spaltproducte mit Antigencharakter erzeugt, welche giftige Antikörper auslösen. Schittenhelm[1]) hat eine vortreffliche Darstellung dieser Verhältnisse gegeben.

Er macht in derselben speciell darauf aufmerksam, dass Zufuhr artfremden Eiweisses besonders zu Anaphylaxieerscheinungen führt, und dass man durch Jodirung körpereigenem Eiweiss die Arteigenheit nehmen kann, so dass es sich wie artfremdes verhält. Es liegt also auch für uns nahe, dem jodirten Schilddrüseneiweiss ähnliche Eigenschaften zuzuschreiben. Dies ist um so mehr der Fall, als die bei Basedow zu beobachtenden Erscheinungen vielfache Analogien zeigen mit den Symptomen der Anaphylaxie, die ihrerseits nach Biedl und Kraus denjenigen der Peptonvergiftung analog sind. Bei letzterer findet sich nach Schittenhelm periphere Vasodilatation (wie bei Basedow) mit Blutdrucksenkung, Verlangsamung der Blutgerinnung, Leukopenie (wie wir beides oben bei Basedow beschrieben haben), Beschleunigung des Lymphstroms, Anregung der Drüsenthätigkeit (wie beides unsere „Schilddrüsendiarrhoe“ erklären würde).

Bei dem (parenteralen) Abbau des Eiweisses treten Zwischenstufen auf, sagt Schittenhelm, welche im normalen Körperhaushalt zu dessen exactem Ablauf in genau abgestuften Mengen mitwirken. Seine Ueberschwemmung mit diesen Stoffen kann und stiftet thatsächlich umgekehrt grossen Schaden. Es ist denkbar, dass Aehnliches für das Jodothyrin zutrifft, welches durch complicirte chemische Processe aus der Schilddrüse gewonnen wird und schon als Spaltungsproduct der normalen Schilddrüseneiweissstoffe aufgefasst wird.

Nach dem Gesagten ist es ein keineswegs fernliegender Gedanke, nach einem einmaligen Anstoss zur Ueberproduction einen durch letztere veranlassten Circulus vitiosus anzunehmen, welcher eine durch die Ueberempfindlichkeit des Organismus bedingte Dauerwirkung herbeiführt[2]). Das von Abderhalden im Blute von

1) Deutsche med. Wochenschr. März 1911.

2) Wir haben bei einzelnen Patienten gesehen, dass sie Jodothyrin erst ganz gut vertrugen, aber bei Wiederholung nach kurzem Aussetzen des Mittels sich viel empfindlicher zeigten.

Thieren, welche parenteral Eiweiss injicirt erhalten haben, gefundene eiweissspaltende Ferment bleibt allerdings bei Basedow noch nachzuweisen, ebenso die weiteren giftigen Spaltproducte, da deren Nachweis eine Handhabe zur Auffindung von Mitteln der Entgiftung bieten würde, wie sie Schittenhelm mit Weichart fand, einerseits in Form einer Weiterführung des Abbaues bis zu ungiftigen Endproducten[1]), andererseits durch Kuppelung mit anderen Substanzen, wie Nucleinsäure für die giftigen diaminsäurereichen Kossel'schen Paarlinge der Histone und Protamine.

Dass mit dem Begriff der Hypothyreosis nicht alle Krankheitsbilder erschöpft sind, welche man findet bei Cachexia thyreopriva, Myxödem, cretinoiden Zuständen usw., dass ebensowenig alle Basedow- und basedowähnlichen Krankheitsbilder mit dem Begriff der Hyperthyreose sich decken und damit erklärt sind, das ergiebt sich aus der durch viele vortreffliche Arbeiten gestützten Thatsache, dass eine Functionsstörung einer Drüse innerer Secretion stets auch auf die anderen Drüsen innerer Secretion erheblich einwirkt. Es entsteht dann das Syndrome pluriglandulaire der Franzosen.

So ergiebt sich eine grosse Varietät gemischter resp. combinirter Krankheitsbilder. Ja, es kann das Bild der ursprünglichen Krankheit sehr verwischt werden und zurücktreten hinter den Symptomen der Secundärkrankheiten. Statt mit Namen sich zu behelfen wie Formes frustes, Pseudobasedow und Basedowoid etc. etc. thut man besser, im Einzelfall der Localisirung der secundären Störungen nachzugehen, wie das für die Therapie ungleich ersprieslicher ist. Es erscheint deshalb besonders wichtig, die pathologisch-anatomischen Veränderungen anderer Organe unter Einfluss von Schilddrüsensaft und -Secret festzustellen. Walther hat den Einfluss der Schilddrüse auf Nervendegeneration histologisch festgestellt.

Wir erwähnen deshalb auch zum Schluss die Untersuchungen von Pettavel[2]) aus unserer Klinik, welcher bei Autopsien schwerer Basedowfälle genaue histologische Untersuchungen vornahm, über welche er demnächst berichten wird[3]). Er erhob positive histo-

1) Am Congress für Chirurgie April 1912 theilte Heile Versuche mit, wonach im Processus vermiformis eingeschlossener unvollständig verdauter Darminhalt giftige und Entzündung resp. Gangrän herbeiführende Eigenschaften zeigt, die bei völligem Abbau der Eiweisssubstanzen durch weitergehende Umsetzungen verschwinden.

2) Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1909. Bd. 38.

3) A. Kocher hat am Chirurgencongress darüber schon eine kurze Mittheilung gemacht. April 1912.

logische Veränderungen im Bereich der Langerhans'schen Zellen des Pankreas bis zur Nekrose, welche die von uns und Anderen beobachtete häufige Combination von Basedow mit Glykämie und Glykosurie erklärt mit anschliessenden Folgen.

Pettavel fand auch in dem Nebennierenmark neben einer Atrophie eine Hyperplasie der chromaffinen Zellen, woraus hervorgeht, dass wir in gewissen Fällen und in gewissen Stadien der Basedow'schen Krankheit Adrenalinämie constatiren, während später klinische Bilder auftreten, die angesichts von grosser Schwäche, mangelhaftem Blutdruck, auffälliger Pigmentirung viel mehr an Combination mit Addison'scher Krankheit denken lassen, welche man auf Functionsausfall der Nebenniere bezieht.

In Leber und Herzmuskel ist zunächst nichts Anderes nachgewiesen worden als Verfettungen, dagegen hat man dem Thymus in neuester Zeit grosses Gewicht für die Basedowsymptome beigelegt, ja sogar schon experimentell ohne Weiteres beim Hunde (Bircher) Basedow durch Einpflanzung eines Basedowthymus hervorgerufen. Hart nimmt geradezu einen thymogenen Basedow an, Klose dagegen bloss eine Potenzirung der Symptome des Basedow durch den Thymus. Garrè und seine Schüler Capelle Bayer und ebenso Klose haben sehr interessante Beobachtungen über die Wirkung der Excision des Thymus mitgetheilt, die Entfernung des Thymus hat in einzelnen Fällen[1]) [auch in einem solchen von Sauerbruch[2])] stärkere Normalisirung des Blutbildes hervorgerufen als die partielle Entfernung der Basedowstruma.

In unseren oben erwähnten genau geprüften Autopsiefällen bestand nur 2 Mal stärkere Thymusschwellung, aber nicht in Form einer Thymushyperplasie, sondern bloss einer Thymus persistens, ein Mal waren blosse physiologische Reste, einmal gar keine Thymus vorhanden. Einer dieser letzten Fälle zeigte kein typisches Basedowblutbild, der andere gerade das allerstärkste. Es geht also nicht an, die Basedowsymptome einfach vom Verhalten des Thymus abhängig zu machen[3]).

---

1) Vgl. die wichtigen Mittheilungen von Garrè am Chirurgencongress Berlin 1911, die grosse Arbeit von Capelle und Bayer, Bd. 72 der Beiträge z. klin. Chir., die neueste eingehende Arbeit von Klose eod. loco 1912. Bd. 77.

2) Eod. loco 1912.

3) Klose konnte Lymphocytose experimentell am schönsten hervorrufen bei ovaricktomirten Hündinnen als indirecte Beeinflussung des Thymus. Ich habe bei ihm auch Tabellen gesehen, nach welcher bei einfacher Thymushyper-

Dagegen ging in 4 Fällen das typische Blutbild parallel mit dem Status lymphaticus. In Bezug hierauf ist zu bemerken, dass von Pettavel noch der interessante Befund erhoben wurde, dass lymphatische Herde, wie McCallum, A. Kocher und Simmonds sie so häufig in der Basedowdrüse nachgewiesen haben, auch im Pankreas und in den Nebennieren vorkommen. Das Knochenmark ist noch zu wenig darauf geprüft. Das vermehrte Schilddrüsensecret übt also eine stimulirende Wirkung auf die lymphatischen Apparate aus, ob direct oder indirect bleibe dahingestellt[1]). Hedinger fand regelmässig die Addison'sche Krankheit mit Status lymphaticus combinirt, danach bestände die Möglichkeit, dass auch bei Basedow der Reiz über die secundär in Mitleidenschaft gezogene Nebenniere hindurchgeht.

Auch die Nierenepithelien zeigen bestimmte Veränderungen bei Basedow, was bei der grossen Bedeutung der Nieren für die rasche Ausscheidung von Giften von grösster prognostischer Wichtigkeit ist. Nierenkranke sind die Meistgefährdeten bei Basedowoperationen[2]) neben denjenigen, die Herz- und Leberinsufficienz darbieten.

Man versteht nach diesen Andeutungen sehr wohl, dass wir ein typisches Bild des Basedow in gewissen Stadien haben, das man als Vollbasedow bezeichnen kann, dass aber die Mitbetheiligung des übrigen Körpers je nach Intensität und Dauer eine sehr verschiedene ist, daher die atypischen Basedowformen, welche zu so verschiedenen Auffassungen und Benennungen geführt haben. Es ist eine schöne Aufgabe der Aerzte, herauszubringen, wie weit einzelne Organe in speciellen Fällen mitbetheiligt sind, zumal bei jedem von Vollbasedow abweichenden Bilde.

---

plasie starke Lymphocytose bestand, welche auf Thymektomie rasch zurückging. Auch Capelle und Bayer konnten durch Injection von Thymussaft Lymphocytose und Abnahme der Neutrophilen erzielen.

1) Wir verweisen für die Wechselwirkungen der Drüsen innerer Secretion auf die ausgezeichneten Arbeiten, welche aus der Schule v. Noorden's hervorgegangen sind, z. B. auf Bd. 72 der Zeitschr. f. klin. Med. von Falta u. Mitarbeitern, die Sammlung klin. Abhandlungen von C. v. Noorden, 9. u. 10. Heft von Eppinger und Hess. Treffliche Beiträge sind auch Kostlivy (Chron. Thyreotoxikosen, Grenzgebiete. Bd. 21), Guleke (Arch. f. klin. Chir. Bd. 94) und vielen Anderen nach dieser Richtung zu danken.

2) Prof. Ehrlich machte mich vor Kurzem auch auf die Wichtigkeit intacter Nierenfunction bei Therapia magna mit Wassermann's Methode für Tumoren aufmerksam.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.